



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Marcador tumoral Ca125 na prática clínica

Dora Catarina Dias Gomes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. António Humberto de Sena Gonçalves
Coorientador: Dr^a. Andreia Filipa Liberato Lobo

Covilhã, abril de 2017

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Humberto Gonçalves, agradeço sinceramente toda a dedicação, tempo despendido, paciência, orientações, ensinamentos e palavras amigas que me motivaram na realização desta Tese de Mestrado.

À minha co-orientadora, Dr^a. Andreia Lobo, por me guiar no começo deste desafio e por todas as suas dicas e conselhos ao longo de todo o Curso.

Ao Dr. Miguel Freitas pela disponibilidade e pelos cruciais ensinamento sobre estatística e a todos os elementos do Arquivo do CHCB, que mostraram sempre muita simpatia e prontidão em ajudar.

O maior reconhecimento aos meus pais, por todo o suporte concedido durante o curso, por estarem lá para me amparar nos momentos mais difíceis, pela paciência e educação constante e por todos os sacrifícios que tornaram possível esta vitória. Um muito obrigada!

À minha família, em particular aos meus avós, por todas as palavras de motivação, pelo apoio e por todo o carinho incondicional.

Aos meus colegas por me proporcionarem momentos memoráveis, por todo o companheirismo e pelas recordações e amizades que levo deste percurso.

E um obrigada a todos os que de alguma maneira tornaram não só a elaboração desta tese, como todo o curso uma experiência inigualável e inesquecível.

Prefácio

Somos lo que soñamos ser

Y ese sueño no es tanto uma meta como una energia.

Cada día es uma crisálida

Cada día alumbra uma metamorfosis.

Caemos, nos levantamos.

Cada día la vida empieza de nuevo.

La vida es um acto de resistência y de reexistencia.

Vivimos, revivimos.

(Manuel Ribas)

Resumo

Introdução: Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor ou em outros tecidos biológicos, cujo aparecimento ou alteração das suas concentrações séricas indica o aparecimento ou o crescimento de células neoplásicas. Atualmente estão a ser amplamente usados na prática clínica para rastreio, diagnóstico, prognóstico, avaliação da resposta à terapêutica e follow-up de pacientes com cancro. Em 1980, Robert Bast, M.D., identificou o ‘cancer antigen 125’, uma glicoproteína de alto peso molecular, produzida contra a linha celular do cancro do ovário.

Objetivos: Conhecer a frequência de pedidos do marcador Ca125 e correlacionar os seus níveis séricos com os principais diagnósticos clínicos encontrados, de forma a retirar conclusões que permitam um melhor uso do marcador tumoral no Centro Hospitalar Cova da Beira.

Métodos: Estudo retrospectivo, baseado na consulta de 439 processos clínicos, que correspondem a utentes do sexo feminino, a quem foi pedido o marcador tumoral no ano de 2014. As variáveis estudadas foram: idade, serviço requisitante, valor sérico do Ca125 em 2014, existência de pedidos do marcador a partir de 2008 e seu valor sérico.

Resultados: Das 439 pacientes, apenas em 41 (9,33%) o nível sérico do Ca125 encontrava-se acima dos valores de referência, 141 tinham pelo menos uma análise realizada entre 2008 e 2014 e destas 12,06% estavam acima do valor de referência. 78,59% das pacientes não tinham diagnóstico de qualquer patologia maligna entre 2008 e 2014. No ano 2014, em aproximadamente 91% das utentes não foi diagnosticada nenhuma patologia maligna e mesmo nos casos em que o Ca125 estava acima do normal, só em 24% foi diagnosticada patologia maligna. As patologias benignas mais encontradas foram do foro Gastrointestinal, nomeadamente gastrites e gastroenterites, alterações hepáticas e biliares e hemorroidas. Das patologias malignas diagnosticadas em 2014, a mais frequente foi a neoplasia do cólon, cego ou apêndice seguida pela neoplasia da mama e pela neoplasia da tiróide.

Conclusão: No presente estudo conclui-se que Ca125 tem baixa especificidade e está associado com uma grande variedade de condições diagnósticas, tanto benignas como malignas. Perante esta racionalização deficiente na aplicabilidade do Ca125, deverá haver mais debate sobre a sua utilização, com a criação de Guidelines mais específicas, de forma a ajudar os médicos a desenvolver uma abordagem mais racional, menos dispendiosa e mais centrada no paciente.

Palavras-chave

Marcador tumoral, Ca125, cancro do ovário, patologias benignas, patologias malignas

Abstract

Introduction: Tumor markers are macromolecules which exist in the tumor or in other biological tissues, whose existence or the modification of their serum concentrations indicates the presence or growth of neoplastic cells. They are currently being widely used in clinical practice for screening, diagnosis, prognosis, assessment of response to therapy and follow-up of patients with cancer. In 1980 Robert Bast, M.D., identified the “cancer antigen 125”, a high-molecular-weight glycoprotein produced against the ovarian cancer cell line.

Objectives: To determine the frequency of requests for the Ca125 marker and to correlate its serum levels with the main clinical diagnoses found, in order to draw conclusions that may allow a better use of the tumor marker in Centro Hospitalar Cova da Beira.

Methods: Retrospective study, based on the consultation of 439 clinical cases corresponding to female users, whom a tumor marker was requested in 2014. The variables in study were: age, requesting service, serum Ca125 in 2014, the existence of markers requests made from 2008 and its serum value.

Results: Of the 439 patients, only 41 (9.33%) had serum Ca125 levels above the reference values, 141 had at least one analysis performed between 2008 and 2014 and 12.06% of these patients were above the value of reference. 78.59% of the patients had no diagnosis of any malignant disease between 2008 and 2014. In 2014, no tumor pathology was diagnosed in approximately 91% of the patients and even in cases where Ca125 was above normal, only 24% was diagnosed as a malignant pathology. The most common benign pathologies were Gastrointestinal disorders, including gastritis and gastroenteritis, hepatic and biliary alterations, and hemorrhoids. Among the malignant diseases diagnosed in 2014, the most frequent was the neoplasm of the colon, blind or appendix followed by the neoplasm of the breast and by the neoplasm of the thyroid.

Conclusion: In the present study we conclude that Ca125 has low specificity and is associated with a great variety of diagnostic conditions, both benign and malignant. Faced with this poor rationalization in the applicability of Ca125, there should be more debate about its use, with the creation of more specific Guidelines, in order to help physicians develop a more rational, less expensive and more patient-centered approach.

Keywords

Tumor marker, Ca125, ovarian cancer, benign pathologies, malignant pathologies

Índice

PREFÁCIO	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	VI
ÍNDICE	VIII
LISTA DE ACRÓNIMOS	XI
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
SEÇÃO 1 - APLICAÇÃO CLÍNICA DO CA125	1
SUBSEÇÃO 1 – VALOR DIAGNÓSTICO DO MARCADOR CA125	1
SUBSEÇÃO 2 - DIAGNÓSTICO DE MASSAS PÉLVICAS	2
SUBSEÇÃO 3 - MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO	2
SUBSEÇÃO 4 - FOLLOW-UP DE PACIENTES COM PATOLOGIA MALIGNA	2
SUBSEÇÃO 5 – AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA	2
CAPÍTULO 2 – METODOLOGIA	3
SEÇÃO 1 - OBJETIVOS DO ESTUDO	3
SEÇÃO 2 - METODOLOGIA DO ESTUDO	3
SUBSEÇÃO 1 - MATERIAIS E MÉTODOS	3
SUBSEÇÃO 2 - AMOSTRA POPULACIONAL	3
SUBSEÇÃO 3 - ASPETOS ÉTICOS	4
SUBSEÇÃO 4 - TRATAMENTO DE DADOS	4
CAPÍTULO 3 – RESULTADOS	5
CAPÍTULO 4 – DISCUSSÃO	14
SEÇÃO 1 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO	17
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
ANEXOS	22

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Estrutura etária da amostra.....	5
Gráfico 2 Número de patologias malignas diagnosticadas na mesma utente no intervalo de 2008 a 2013 e em 2014.....	6
Gráfico 3 Número de pedidos do Ca125 em 2014 por Serviço.....	7
Gráfico 4 Relação entre a faixa etária e número de pedidos em que o Ca125 estava acima do valor de referência.....	8
Gráfico 5 Patologias benignas diagnosticadas em 2014.....	11

Lista de Tabelas

Tabela 1 Relação entre os pedidos de Ca125 em 2014 e as patologias malignas diagnosticadas nesse ano.....	6
Tabela 2 Pedidos de Ca125 por Serviço Requisitante, em 2014.....	7
Tabela 3 Caracterização da amostragem.....	8
Tabela 4 Patologias benignas diagnosticadas em 2014.....	10
Tabela 5 Relação entre as patologias malignas diagnosticadas entre 2008 e 2013 e a existência de pedidos de Ca125 nesse intervalo de tempo, total de pedidos acima do valor de referência e sua média, e pedidos de Ca125 alterados em 2014 e sua média.....	12
Tabela 6 Relação entre as patologias malignas diagnosticadas em 2014 e a média de valores do Ca125, na totalidade dos casos e nos casos em que o Ca125 se encontrava acima do valor de referência (>35 U/mL).....	13

Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
FCS	Faculdade de Ciências da Saúde
Ca125	Cancer antigen 125
CSP	Cuidados de Saúde Primários
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
AVC	Acidente Vascular Cerebral
EGTM	European Group on Tumor Markers
NYHA	New York Heart Association

Capítulo 1 - Introdução

Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor ou em outros tecidos biológicos, cujo aparecimento ou alteração das suas concentrações séricas indica o aparecimento ou o crescimento de células neoplásicas.¹ Atualmente estão a ser amplamente usados na prática clínica para rastreio, diagnóstico, prognóstico, avaliação da resposta à terapêutica e follow-up de pacientes com cancro.² Contudo, há muitas falhas tanto no uso dos marcadores pelos clínicos como na sua eficácia no diagnóstico de patologias malignas. O marcador sérico ideal deveria apenas ser detetado no sangue de pacientes com patologia cancerígena, permitir fazer o diagnóstico do tipo de tumor, ajudar a definir fatores prognósticos, correlacionar-se quantitativamente com o estágio do tumor, permitir monitorizar a resposta ao tratamento e ter uma mensuração barata, fácil e reprodutível.^{2,3}

Em 1980, Robert Bast, M.D., identificou o ‘cancer antigen 125’, uma glicoproteína de alto peso molecular, produzida contra a linha celular do cancro do ovário, que atualmente tem sido amplamente usada na prática clínica.⁴ O Ca125 é uma glicoproteína expressa no epitélio celómico e amniótico durante o desenvolvimento fetal. Este epitélio contorna as cavidades corporais e envolve os ovários^{5,6}, contudo não é expresso no epitélio ovárico normal, nem em idade adulta nem em crianças. Nos primeiros estudos, o Ca125 foi encontrado nos tecidos que derivavam do epitélio celómico (endométrio, endocervix e trompas de Falópio) e nos de origem mesotelial (pleura, pericárdio e peritонеu). Mais recentemente, foi detetado em inúmeros epitélios, tais como pâncreas, cólon, vesícula biliar, estômago, pulmões e rins. Na mulher grávida, pode ser encontrado na decídua e no epitélio amniótico, mas não na placenta.⁷

Seção 1 - Aplicação clínica do Ca125

Subseção 1 - Valor diagnóstico do marcador Ca125

O Ca125 não é recomendado como rastreio de patologias malignas, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. Em mulheres com cancro do ovário, a sensibilidade é de 50-62% e a especificidade de 94-98.5%.⁸

Concentrações séricas elevadas podem ser encontradas em situações fisiológicas como a gravidez, o período menstrual e a pós-menopausa.^{7,8} Adicionalmente, inúmeras patologias benignas podem cursar com o aumento deste marcador, como é o caso da endometriose, quisto do ovário, adenomiose, doença inflamatória pélvica, pneumonia, pancreatite e cirrose.⁸⁻¹⁰ Também na maioria dos adenocarcinomas em estágio avançado, incluindo o da mama, colorretal, pancreático, pulmonar e endometrial, são detetados níveis aumentados de Ca125.

Subseção 2 - Diagnóstico de massas pélvicas

A acuidade diagnóstica do Ca125 para distinção entre massas pélvicas benignas e malignas é de aproximadamente 77%.¹¹

Para mulheres pré-menopausadas, a *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomenda que as pacientes com massas pélvicas e um nível sérico de Ca125 muito elevado (superior a 200 U/mL) sejam referenciadas para uma consulta de oncologia ginecológica.⁷⁻⁹

Jacob et al. desenvolveu uma fórmula que tendo em conta se a paciente se encontra na pré ou pós-menopausa, incorpora o nível sérico do Ca125 e os achados da ecografia endovaginal para avaliar o potencial maligno de uma massa pélvica com a sensibilidade de 85% e a especificidade de 97%.

Subseção 3 - Monitorização da resposta ao tratamento

A análise do Ca125 originalmente foi desenvolvida para monitorizar a resposta ao tratamento do cancro do ovário. A elevação do biomarcador, após a quimioterapia, tem uma especificidade superior a 90% para detetar recorrência da doença. No entanto, não tem uma sensibilidade ótima, dado que pode retornar ao normal e a doença ainda ser encontrada em casos em que a paciente é submetida a uma segunda operação.¹²

Subseção 4 - Follow-up de pacientes com patologia maligna

Depois do tratamento definitivo do cancro do ovário os níveis de Ca125 devem ser rastreados a cada 3 meses durante 2 anos.⁵ A elevação do Ca125 está, em 95% dos casos, relacionada com a persistência da doença após cirurgia, e precede em aproximadamente 3 meses outras evidências da recorrência do cancro.⁹

Subseção 5 - Avaliação prognóstica

A semivida do Ca125 correlaciona-se com a sobrevida das pacientes com cancro do ovário. Nas pacientes em que a doença foi completamente ressecada a semivida do Ca125 é de aproximadamente 2 semanas. Quando persiste doença residual, a semivida é aparentemente mais longa.

Uma semivida maior do que 20 dias, durante a quimioterapia, está associada a um pior prognóstico, assim como uma falha na normalização do Ca125 depois de 3 ciclos de quimioterapia.⁹

Capítulo 2 - Metodologia

Seção 1 - Objetivos do estudo

- 1) Conhecer a frequência de pedidos do marcador Ca125 no Centro Hospitalar Cova da Beira.
- 2) Correlacionar os pedidos de Ca125 e os seus níveis séricos com os principais diagnósticos clínicos.
- 3) Retirar conclusões que permitam um melhor uso do marcador tumoral Ca125 no Centro Hospitalar Cova da Beira.

Seção 2 - Metodologia do estudo

Subseção 1 - Materiais e métodos

O presente estudo é transversal e retrospectivo, para a sua realização foram consultados processos clínicos para análise dos pedidos e do nível sérico do Ca125 entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2014. É de notar que a amostra recolhida corresponde a todas as mulheres em que foi requisitada a análise do valor sérico do Ca125 no ano de 2014, independentemente de haver pedidos anteriores deste marcador. No caso de haver mais do que uma medição anual, para fins estatísticos foi utilizado o valor mais elevado nesse ano.

Subseção 2 - Amostra populacional

O estudo teve como universo todas as mulheres em que foi realizada a mensuração sérica do Ca125, no Laboratório de Patologia Clínica do CHCB, entre Janeiro e Dezembro de 2014.

Os critérios de exclusão foram a insuficiência de dados no processo clínico e o falecimento da paciente até à data de colheita dos dados.

Aplicando os critérios de exclusão, a amostra do estudo conta com 439 pacientes do sexo feminino, com pelo menos uma mensuração do nível sérico de Ca125 no ano de 2014.

Nos 439 processos consultados foi pesquisado o nível sérico do marcador Ca125 no ano de 2014, a existência de análises anteriores de Ca125 e a sua mensuração, o Serviço que requisitou a análise, a faixa etária e as patologias diagnosticadas a cada paciente entre 2008 e 2014.

O valor cut-off considerado foi o valor de referência do laboratório do CHCB: 35,00 U/ml.

Subseção 3 - Aspectos éticos

O protocolo de investigação aprovado pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do CHCB assegura confidencialidade dos dados e o cumprimento das normas em vigor no âmbito dos trabalhos de investigação.

Não se relatam conflitos de interesses.

Subseção 4 - Tratamento de dados

Os dados foram colhidos e analisados no programa Microsoft Excel© versão 15.29.1.

Capítulo 3 - Resultados

Aplicando os critérios de inclusão e exclusão anteriormente citados foram contabilizadas 439 mulheres em que o Ca125 foi pedido em 2014.

Relativamente à caracterização da população em estudo, o gráfico 1 mostra a distribuição etária da mesma. Das utentes estudadas, aproximadamente 45% tinham idade igual ou superior a 70 anos. Considerando as mulheres com idade superior a 50 anos, cerca de 77% das utentes enquadravam-se nesse grupo. A mediana das idades foi 67 anos, num intervalo de 19-95 anos.

Das 439 mulheres estudadas, 345 (78,59%) não tinham diagnóstico de qualquer patologia maligna entre 2008 e 2014, 76 (17,31%) tinham 1 patologia maligna conhecida, 14 (3,19%) tinham 2 patologias malignas e uma pequena minoria (inferior a 1%) possuíam o diagnóstico de 3 tumores malignos. Analisando apenas os anos de 2014, denota-se que 30 utentes (6,83%) foram diagnosticadas com 1 patologia tumoral maligna e que apenas 2,5% tinham diagnóstico de 2 ou mais tumores malignos (Gráfico 2). A tabela 1 mostra mais concretamente os dados de 2014, sendo de realçar que em aproximadamente 91% das utentes incluídas no estudo não foi diagnosticada nenhuma patologia tumoral maligna e nos 41 casos em que o Ca125 estava acima do normal, só em 24% foi diagnosticada patologia maligna.

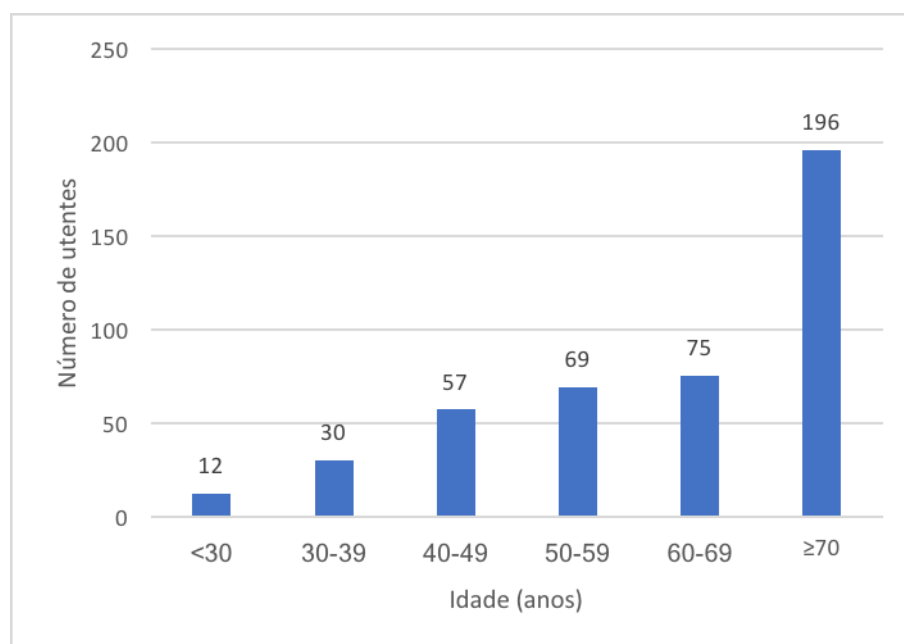


Gráfico 1 Estrutura etária da amostra

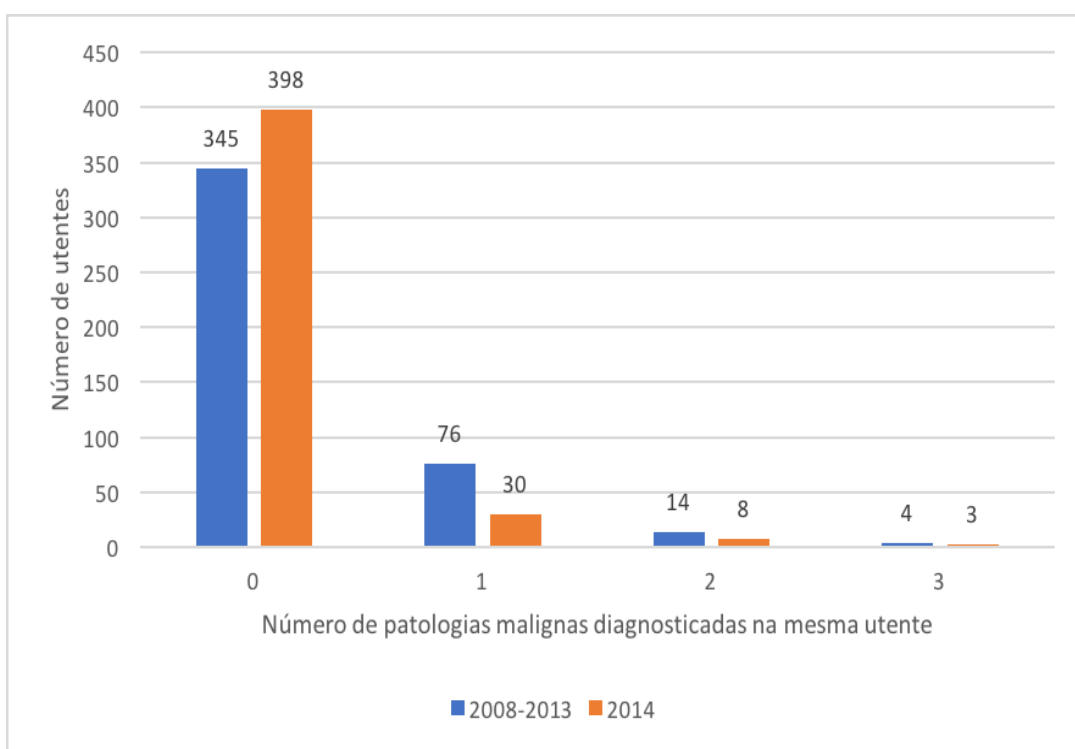


Gráfico 2 Número de patologias malignas diagnosticadas na mesma utente no intervalo de 2008 a 2013 e em 2014

Tabela 1 Relação entre os pedidos de Ca125 em 2014 e as patologias malignas diagnosticadas nesse ano

		Pedidos de Ca125 em 2014	Pedidos de Ca125 em 2014 que estavam elevados (>35 U/mL)
Total	n	439	41
Casos com patologia maligna diagnosticada (2014)	n	41	10
	%	9,34	24,40
Casos sem patologia maligna diagnosticada (2014)	n	398	31
	%	90,66	75,60

O Gráfico 3 demonstra que o Serviço que mais solicitou pedidos do marcador Ca125 foi a Gastroenterologia, sendo seguida pela Medicina Interna e pela Ginecologia. Todavia, como verificado na Tabela 2, a percentagem de pedidos em que o Ca125 estava acima do valor de referência não ultrapassou os 9% em 3 dos 4 serviços que mais requisitam o marcador, a Gastroenterologia, a Medicina Interna e os Cuidados de Saúde Primários (CSP). Os serviços que mostraram ter uma percentagem mais elevada de pedidos com o marcador acima do valor de referência foram a Oncologia (33,33%), a Imunohemoterapia (14,28%), a Reumatologia (13,64%) e a Ginecologia (12,98%); contudo apenas esta última teve uma amostragem de pedidos significativa.

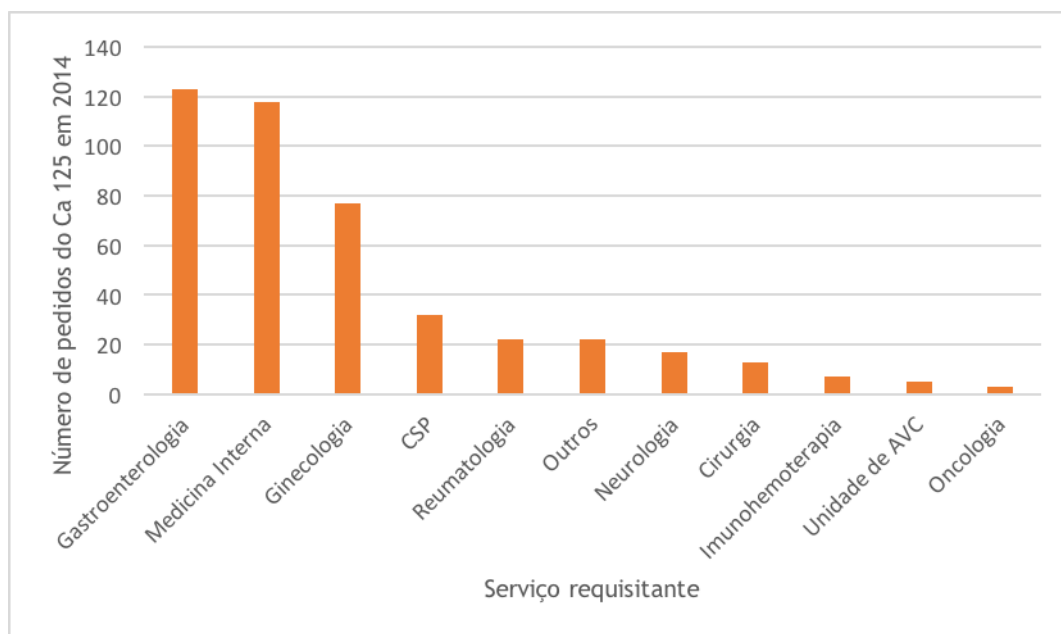


Gráfico 3 Número de pedidos do Ca125 em 2014 por Serviço

Tabela 2 Pedidos de Ca125 por Serviço Requisitante, em 2014

<i>Serviço requisitante</i>	Total de pedidos (n)	Percentagem de pedidos n/439 (%)	Nº de pedidos com Ca125 acima do valor de referência (≥35 U/ml)	Percentagem de pedidos com Ca125 alterado (%)
<i>Gastroenterologia</i>	123	28	8	6,50
<i>Medicina Interna</i>	118	27	10	8,47
<i>Ginecologia</i>	77	18	10	12,98
<i>Cuidados de Saúde Primários</i>	32	7	2	6,25
<i>Reumatologia</i>	22	5	3	13,64
<i>Neurologia</i>	17	4	2	11,76
<i>Cirurgia</i>	13	3	1	7,69
<i>Imunohemoterapia</i>	7	2	1	14,28
<i>Unidade de AVC</i>	5	1	1	20
<i>Oncologia</i>	3	1	1	33,33
<i>Outros</i>	22	5	2	9,09

Caraterizando a amostragem, verifica-se que das 439 análises de Ca125, apenas 41 estavam acima dos valores de referência, o que corresponde a 9,33% do total de pedidos. A média do total de pedidos em 2014 foi de 21,57 U/mL, num intervalo entre 1,94 e 630,20 U/mL. Das análises acima do valor de referência no ano de 2014, a média foi de 107,01 U/mL, sendo o valor mínimo de 35,37 U/mL e o valor máximo 630,20 U/mL. (Tabela 3)

Das mulheres incluídas no estudo, 141 tinham pelo menos uma análise do Ca125 realizada entre 2008 e 2014, e para fins estatísticos foi contabilizada a que tinha o valor mais

elevado, sendo o valor mínimo verificado de 4,27 U/mL e o máximo 302,6 U/mL, com uma média de 15,05 U/mL. Dos 141 pedidos verificados entre 2008 e 2013, 17 (12,06%) estavam acima do valor de referência, com uma média de 103,24 U/mL, num intervalo de valores entre 37,82 U/mL e 247,6 U/mL.

Tabela 3 Caracterização da amostragem

Ca125	Pedidos de 2014		Pedidos de 2008 a 2013	
	Amostra total	Ca125 acima do normal (>35 U/mL)	Total	Ca125 acima do normal (>35 U/mL)
n	439	41	141	17
Média (U/mL)	21,57	107,01	15,05	103,24
Desvio padrão (U/mL)	46,85	122,90	43,73	66,83
Valor mínimo (U/mL)	1,94	35,37	4,27	37,82
Valor máximo (U/mL)	630,20	630,20	302,6	247,6

O gráfico 4 mostra que a maioria das mulheres em que o Ca125 estava acima do valor de referência tinham idade igual ou superior a 70 anos (23 casos), seguida pela faixa etária dos 40 aos 49 anos (9 casos).

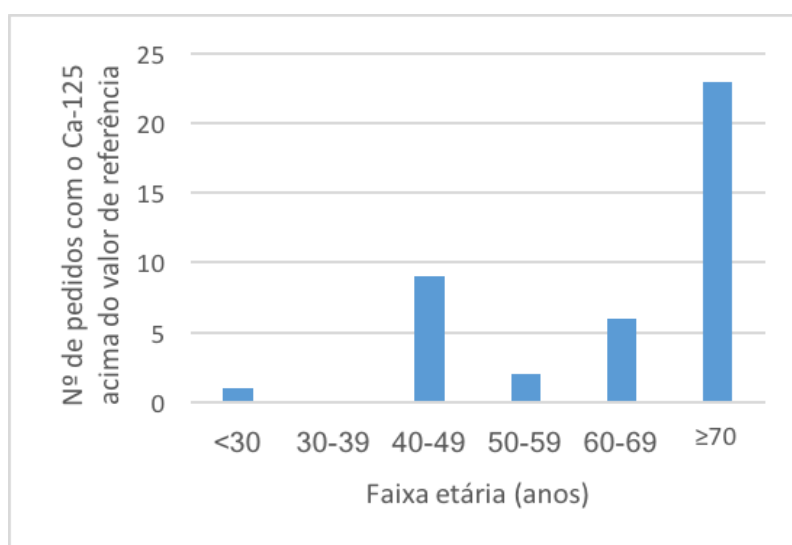


Gráfico 4 Relação entre a faixa etária e número de pedidos em que o Ca125 estava acima do valor de referência

A tabela 4 e o gráfico 5 representam as principais patologias diagnosticadas em 2014, às 439 utentes incluídos no estudo. A maioria das patologias benignas encontradas foram do foro gastrointestinal, nomeadamente gastrites e gastroenterites, alterações hepáticas e biliares e hemorroidas. Patologia tiroideia, insuficiência cardíaca e anemia também foram frequentemente diagnosticadas. No entanto, a maior percentagem de casos, numa determinada patologia, em que o Ca125 estava acima do valor de referência e que a paciente

não tinha nenhuma neoplasia maligna conhecida entre 2008 e 2014, provêm do derrame pleural (50%) e de doenças do foro ginecológico, particularmente endométrio atrófico (66,67%), mioma uterino (33,33%) e endometriose (30,77%).

Verifica-se que, de forma geral, os casos de patologias gastrointestinais e cardíacas, em que a paciente não tinha nenhuma patologia maligna conhecida no período de tempo englobado no estudo, as médias dos valores de Ca125 acima do valor de referências são mais elevadas do que para patologias do foro ginecológico.

Das patologias malignas diagnosticadas em 2014 a mais frequente foi a neoplasia do cólon, cego ou apêndice seguida pela neoplasia da mama e pela neoplasia da tiróide, com 11, 8 e 5 casos, respetivamente.

As neoplasias malignas que em 2014 apresentaram uma média de Ca125 acima do valor de referência foram a do cólon, cego ou apêndice (69,26 U/mL), ovário (234,81 U/mL), peritoneu (184,24 U/mL), suprarrenal (35,37 U/mL), bexiga, rim ou ureteres (86,86 U/mL) e os tumores neuroendócrinos (58,90 U/mL). A patologia maligna que apresentou uma média mais elevada do marcador (234,81 U/mL) foi a neoplasia maligna do ovário, que também foi a segunda que apresentou maior percentagem de valores aumentados (75%). O único caso de neoplasia maligna da suprarrenal encontrado encontrava-se ligeiramente acima do valor de referência considerado (35,37 U/mL). As neoplasias malignas do peritoneu, do reto ou ânus e os tumores neuroendócrinos apresentaram metade dos pedidos do marcador acima do valor de referência. Em relação à neoplasia maligna do cólon, cego ou apêndice, apesar da média do total de pedidos se encontrar acima do valor de referência (69,26 U/mL), apenas 18% dos pedidos se encontravam realmente aumentados. Os casos de cancros do cólon, cego ou apêndice e ovário que tinham Ca125 acima do valor de referência apresentaram médias superiores a 300 U/mL.

Nas neoplasias malignas dos tecidos linfáticos, estômago, traqueia, brônquios, pulmão, fígado, osso e medula óssea não foi verificada nenhuma análise do Ca125 acima do valor de referência, tanto em 2014 como nos anos anteriores incluídos no estudo.

A neoplasia do útero foi a mais frequentemente encontrada nos diagnósticos entre 2008 e 2013 e 29 dos 30 casos encontrados tinham um pedido de Ca125 anterior a 2014, apesar de apenas 6, o que corresponde a aproximadamente 20%, estarem acima do valor de referência, sendo a média destes pedidos de 98,33 U/mL. Relativamente à neoplasia do ovário, os 9 casos encontrados tinham pedidos anteriores a 2014 e 3 desses estavam acima do valor de referência, com uma média de 56,05 U/mL. Das 4 utentes diagnosticadas com neoplasia maligna da bexiga, rim ou ureteres, 2 tinham pedidos anteriores de Ca125 e 1 tinha o valor acima do normal. Nas 5 utentes com diagnóstico de patologia maligna entre 2008 e 2013 o Ca125 encontrava-se acima do valor de referência em 2014, e é de destacar que nenhum dos casos estava associado a novo diagnóstico de tumor maligno em 2014.

Tabela 4 Patologias benignas diagnosticadas em 2014

Patologias benignas diagnosticadas em 2014	Total		Com Ca125 acima do valor de referência (≥ 35 U/mL)			Com Ca125 acima do valor de referência e sem patologia maligna conhecida entre 2008 e 2014		
	nT	Média do Ca125 (U/mL)	nA	nA/nT (%)	Média do Ca125 (U/mL)	nB	nB/nT (%)	Média do Ca125 (U/mL)
Endometriose	13	47,56	6	46,15	83,94	4	30,77	75,23
Neoplasia benigna do ovário	16	21,04	3	18,75	64,34	1	6,25	39,2
Pólipo endometrial	12	27,89	5	41,67	49,38	3	25	54,37
Mioma uterino	12	25,70	4	33,33	51,01	4	33,33	51,01
Neoplasia benigna da mama	13	69,77	2	15,38	375,05	1	7,69	119,9
Metrorragia	9	34,48	2	22,22	105,93	1	11,11	51,75
Endométrio atrófico	3	87,28	2	66,67	120,58	2	66,67	120,58
Patologia tiroidea	40	24,97	7	17,5	76,25	3	7,5	85,41
Hemorroidas	25	28,83	5	20	93,64	4	16	106,51
Gastrite e gastroenterites	69	33,83	9	13,04	174,03	5	7,24	127,18
Neoplasia benigna do cólon, reto ou canal anal	19	25,98	2	10,53	142,4	2	10,53	142,4
Apendicite ou pancreatite	4	63,73	2	50	120,25	1	25	128,2
Alterações da motilidade intestinal	21	27,01	4	19,05	86,89	3	14,29	102,01
Diverticulite ou diverticulose	20	30,27	4	20	88,83	3	15	103,21
Alterações hepáticas ou biliares	40	26,19	7	17,5	82,73	6	15	89,49
Acidente vascular cerebral	14	34,08	4	28,57	80,31	1	7,14	88,35
Enfarte Agudo do Miocárdio	5	34,02	1	20	116,4	1	20	116,4
Insuficiência cardíaca	22	50,88	7	31,8	130,53	5	22,73	131,79
Alterações benignas da pele	10	24,77	1	10	128,2	1	1	128,2
Neoplasia benigna da supra-renal	5	26,02	1	20	89,48	1	20	89,48
Anemia	56	50,29	11	19,64	198,57	8	14,29	168,92
Artrite reumatóide	4	166,2	1	25	630,2	0	0	0
Derrame pleural	2	66,05	1	50	116,4	1	50	116,4

Nota: nT total de patologias diagnosticadas entre 2014, nA total de patologias com o Ca125 acima do valor de referência (>35 U/mL), nB total de patologias com o Ca125 acima do valor de referência (≥ 35 U/mL) e sem patologia maligna conhecida, na mesma paciente, entre 2008 e 2014, nA/nT (%) Percentagem de patologias com o Ca125 acima do valor de referência, nB/nT (%) Percentagem de patologias com o Ca125 acima do valor de referencia e sem patologia maligna conhecida, na mesma paciente, entre 2008 e 2014.

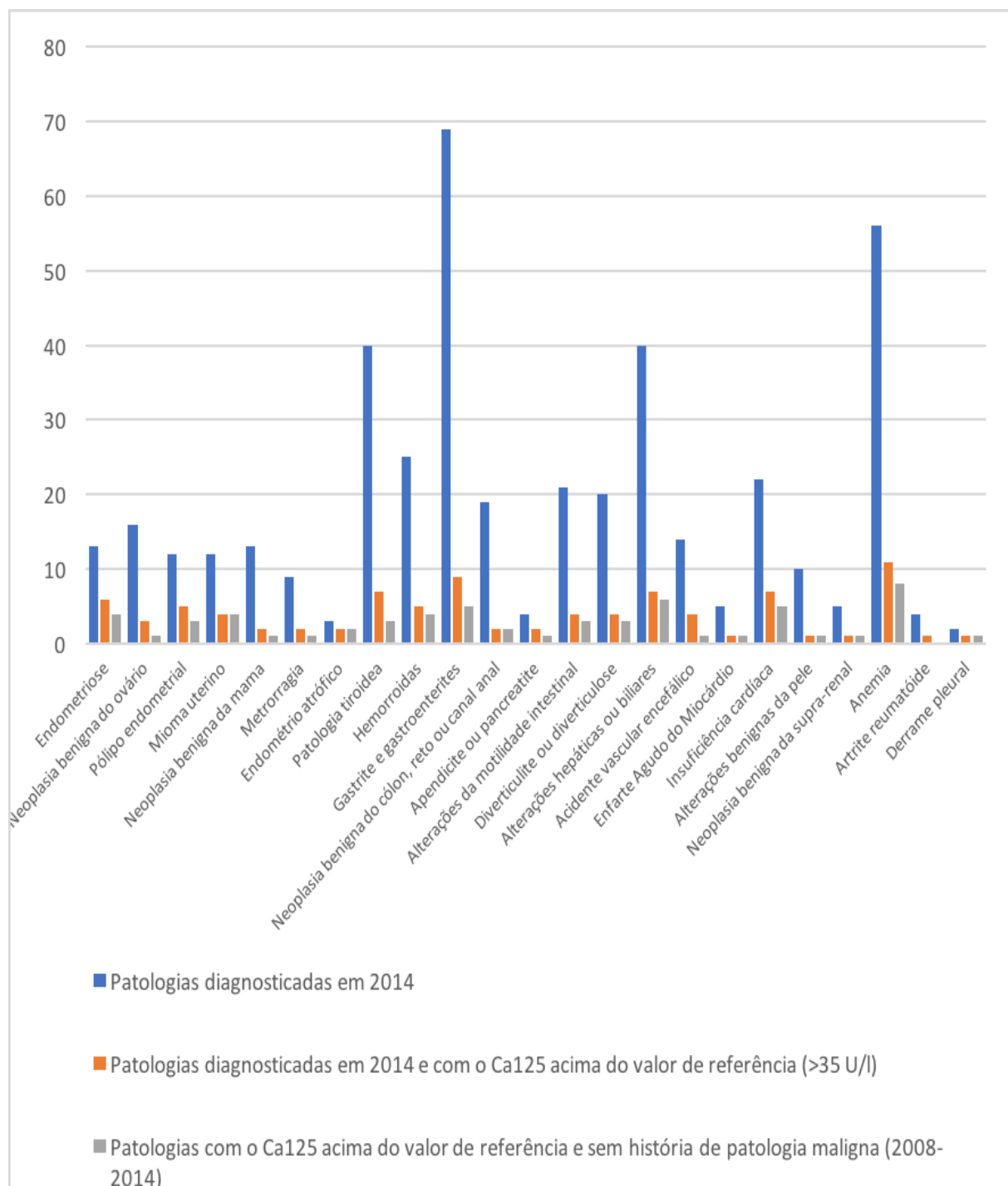


Gráfico 5 Patologias benignas diagnosticadas em 2014

Tabela 5 Relação entre as patologias malignas diagnosticadas entre 2008 e 2013 e a existência de pedidos de Ca125 nesse intervalo de tempo, total de pedidos acima do valor de referência e sua média, e pedidos de Ca125 alterados em 2014 e sua média

Neoplasias malignas	2008 a 2013				2014	
	n	Pedido de Ca125	Ca125 acima do valor de referência	Média do Ca125 acima dos valores de referência (U/mL)	Ca125 alterado	Média do Ca125 acima dos valores de referência (U/mL)
Neoplasia maligna do útero	30	29	6	98,33	1	68
Neoplasia maligna do ovário	9	9	3	56,05	2	40,81
Neoplasia maligna cólon/cego/apêndice	6	3	0	0	0	0
Neoplasia maligna do reto/ânus	4	2	0	0	0	0
Neoplasia maligna da mama	4	1	0	0	0	0
Neoplasia maligna da bexiga, rim ou ureteres	4	2	1	120,8	1	42,15
Neoplasia maligna dos tecidos linfáticos ou hematopoiéticos	2	2	0	0	0	0
Neoplasia maligna do peritoneu	1	1	0	0	1	112,3
Total	61	49	10		5	

Tabela 6 Relação entre as patologias malignas diagnosticadas em 2014 e a média de valores do Ca125, na totalidade dos casos e nos casos em que o Ca125 se encontrava acima do valor de referência (>35 U/mL)

<i>Patologias malignas diagnosticada em 2014</i>	Total		Ca125 acima do valor de referência (>35 U/mL)	
	n	Média (U/mL)	n	Média (U/mL)
<i>Neoplasia maligna cólon/cego/apêndice</i>	11	69,26	2	332,79
<i>Neoplasia maligna da mama</i>	8	30,01	1	160,1
<i>Neoplasia maligna da tireóide</i>	5	14,13	1	41,53
<i>Neoplasia maligna do ovário</i>	4	234,81	3	304,27
<i>Neoplasia maligna da pele</i>	4	33,205	1	98,55
<i>Neoplasia maligna do peritôneo</i>	4	184,24	2	351,86
<i>Neoplasia maligna do útero</i>	3	20,37	1	42,63
<i>Neoplasia maligna do reto/ânus</i>	2	21,23	1	35,37
<i>Neoplasia maligna da bexiga, rim ou ureteres</i>	2	86,86	1	154,9
<i>Neoplasia maligna da supra-renal</i>	1	35,37	1	35,37
<i>Tumor neuroendócrino</i>	2	58,90	1	112,3
<i>Neoplasia maligna dos tecidos linfáticos ou hematopoiéticos</i>	3	12,18	0	0
<i>Neoplasia maligna do estômago</i>	2	7,20	0	0
<i>Neoplasia maligna da traqueia, brônquios ou pulmão</i>	2	17,19	0	0
<i>Neoplasia maligna do fígado</i>	1	18,53	0	0
<i>Neoplasia maligna do osso ou medula óssea</i>	1	13,44	0	0
Total	55		14	

Capítulo 4 - Discussão

O uso de marcadores tumorais para diagnóstico, seguimento e rastreio de patologias tumorais é um tópico com pertinência tanto clínica como económica.

As Guidelines da National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomendam o uso do Ca125, em conjunto com a ecografia transvaginal, para deteção precoce do cancro do ovário em mulheres com alto risco e isoladamente para diagnóstico diferencial de massas pélvicas em mulheres pós-menopausadas, e deteção de recorrência, monitorização do tratamento e determinação do prognóstico em pacientes com cancro do ovário.⁶ Já as Guidelines, de 2016 do European Group on Tumor Markers (EGTM) não recomendam o uso do Ca125 para teste de rastreio do cancro do ovário em mulheres assintomáticas, e sugerem o uso Risk of Malignancy Index, que inclui o Ca125, a ecografia transvaginal e o status menopáusico, para diagnóstico diferencial de massas pélvicas. Em pacientes com cancro do ovário, a mensuração do valor sérico do Ca125 em medições sequenciais durante o tratamento é recomendada, para monitorização da resposta ao mesmo e como preditor do prognóstico.⁸

Estudos realizados com o intuito de analisar a aplicabilidade dos marcadores tumorais segundo as Guidelines existentes apontam que o Ca125 é dos marcadores que mais é usado incorretamente, apenas sendo utilizado apropriadamente em 3 a 5% das utentes e em aproximadamente 12% dos pacientes oncológicos.^{13,14} A maior motivação para uso dos marcadores tumorais por parte dos profissionais de saúde é como ferramenta diagnóstica (79%), apenas em 10% dos casos são requeridos para follow-up e em 7% para confirmar o diagnóstico.¹⁴ Em muitas situações, o Ca125 é requerido em pacientes com sintomas não específicos como dor pélvica, perda de peso, metrorragias e anemia ou quando há suspeita de tumor da pele, osso, fígado ou hematopoiéticos.¹⁵ Todavia, o Ca125 não fornece informação útil no diagnóstico entre a natureza benigna e maligna da doença, com exceção de massas pélvicas em mulheres pós-menopausadas, e não determina com precisão o local de origem da patologia ou de metástases. Neste estudo, muitos sintomas e patologias inespecíficas foram encontrados, nomeadamente metrorragia, patologia tiroideia, alterações da motilidade intestinal, alterações benignas da pele e anemia.

As patologias benignas foram as causas mais frequentes de aumento do Ca125, correspondendo a 75,6% dos casos com valor acima do normal; os outros 24,40% correspondem a tumores malignos, e apenas houve 4 diagnósticos de tumor do ovário, em 2014. Num estudo conduzido por Nataios G et al., que englobou 1944 pacientes e que pretendeu quantificar a requisição inapropriada de marcadores tumorais e o seu custo financeiro, cerca de 20% da população com pedido do Ca125 foi diagnosticada com patologia maligna e os cancros mais frequentemente encontrados foram o do cólon e da mama¹³. Analisando os resultados deste estudo, das patologias malignas encontradas também o cólon, cego e apêndice foram os locais mais comuns (11 casos) seguidos pela mama (8 casos).

Neste estudo a Gastroenterologia foi o serviço que mais requisitou análises do marcador Ca125, correspondendo a 27% do total de pedidos. Diversos estudos têm sido conduzidos no sentido de mostrar utilidade do Ca125 em patologias gastrointestinais, por exemplo como preditor de disseminação¹⁶, ferramenta de diagnóstico precoce¹⁷ e fator prognóstico¹⁸ de cancro colorretal, e também no diagnóstico precoce de cancro gástrico¹⁹ e como indicador da sua metastização peritoneal²⁰. No entanto, apesar de haver resultados promissores, especialmente com o uso combinado de marcadores, ainda não há evidências suficientes para a utilização deste marcador em patologias do foro gastrointestinal. No presente estudo, as neoplasias malignas do cólon, cego e apêndice foram as mais diagnosticadas em 2014. Apesar da média do Ca125 verificado estar acima do valor de referência, apenas em 18% dos casos é que o marcador estava aumentado. Analisando os dados anteriores a 2014, dos 10 casos de patologia maligna do foro gastrointestinal, metade tinham pelo menos um pedido de Ca125 anterior a 2014, mas em nenhum caso se encontrava acima do valor de referência. Relativamente às patologias benignas encontradas, estas tiveram uma representação muito significativa no leque de diagnósticos e, à exceção da pancreatite e apendicite, em nenhuma das patologias estudadas o Ca125 se mostrou elevado em mais de 20% dos casos, na maioria com reduções importantes quando excluídas utentes com alguma patologia maligna conhecida entre 2008 e 2014. No presente estudo, 50% dos pacientes com pancreatite ou apendicite mostraram valores de Ca125 acima do valor de referência e a sua média encontrava-se acima do valor considerado normal (63,73 U/mL), porém apenas um caso não tinha patologia maligna conhecida de 2008 a 2014. Estudos mostram que não há evidências para que o marcador possa ser utilizado no diagnóstico de pancreatite, pelo menos em mulheres.²¹ Todavia, há estudos que estimam a possibilidade do Ca125, em conjunto com outros marcadores, poder ser usado no diagnóstico diferencial entre patologia benigna e maligna do pâncreas.²²

Cerca de 18% dos pedidos do Ca125 foram realizados pela Ginecologia e aproximadamente 13% destes encontravam-se acima do valor de referência. Apesar de diversas Guidelines recomendarem o uso deste marcador para diagnóstico diferencial de massas pélvicas e como rastreio do cancro do ovário, como já foi referido, estudos constataam que o marcador se encontra elevado em cerca de 21% das patologias do foro ginecológico. Em mulheres pré-menopausicas níveis anormais de Ca125 estão comumente associados a endometriose, miomas, salpingite e quistos benignos do ovário. Em mulheres após a menopausa, há um aumento do risco de cancro do ovário, por isso, um nível anormal requer avaliação adicional.²³ Não obstante, menos de 4% das mulheres com Ca125 anormal são diagnosticadas com cancro do ovário.²⁴ O presente estudo mostra que numa percentagem significativa dos casos de endométrio atrófico (67%), mioma uterino (33%), endometriose (31%) e pólipos endometriais (25%), o Ca125 encontrava-se acima do valor de referência e não havia qualquer patologia maligna associada nessas pacientes. O Ca125 tem uma precisão

semelhante à exame pélvico (77%) no diagnóstico diferencial entre massas pélvicas benignas e malignas.³

O Ca125 tem uma especificidade muito variável e sensibilidade de 44-95% para diagnóstico da endometriose em fase avançada,²⁵⁻²⁸ que é das principais causas de aumento deste marcador em patologias benignas.²⁹ As médias deste marcador em pacientes com diagnóstico de endometriose variam entre os 39 e os 72,8 U/mL, e estão relacionadas com o estágio desta patologia.²⁵⁻²⁸ Neste estudo não foi feita diferenciação entre os diferentes estágios da endometriose. Das 13 pacientes diagnosticadas, a média de Ca125 foi de 47,56 U/mL, no entanto, apenas 6 (46%) destas tinham Ca125 acima do valor de referência utilizado (>35 U/mL). Diversos estudos concluíram que o Ca125 parece ser um marcador pouco invasivo, barato, simples e rápido para diagnóstico de endometriose, no entanto, valores cut-off inferiores (20-30 U/mL) melhoram a sua performance no diagnóstico desta patologia.²⁸ Novos marcadores imunológicos, nomeadamente a Aromatase P450 e as citoqueratinas, têm-se mostrado testes diagnósticos promissores.²⁹

Dos 13 casos de neoplasia benigna da mama estudados, apesar da média do Ca125 estar acima do valor de referência (69,77 U/mL), apenas 2 pacientes tinham verdadeiramente o marcador aumentado e só 1 não tinha patologia maligna conhecida entre 2008 e 2014. Relativamente à neoplasia maligna da mama, os 8 casos diagnosticados em 2014 tinham um valor médio de Ca125 abaixo do observado nas situações benignas (30,01 U/mL vs. 69,77 U/mL), e apenas em 1 caso é que o marcador estava acima do valor de referência. Outros estudos também não recomendam o Ca125 como teste de rastreio do cancro da mama dada a sua baixa sensibilidade e especificidade.³⁰

No presente estudo, 3 dos 9 casos de neoplasia maligna do ovário diagnosticados de 2008 a 2013 tinham o Ca125 acima do valor de referência e 2 destes mantinham o aumento do marcador em 2014. Relativamente ao ano de 2014, 75% dos casos de cancro do ovário tinham o marcador Ca125 aumentado, com uma média de 234,81 U/mL no total dos casos. Os achados neste estudo foram muito semelhantes à literatura que descreve que aproximadamente 20% dos cancros do ovário não têm expressão aumentada de Ca125⁹, em comparação com os 33% e 25% dos casos de patologia maligna do ovário encontrados no período de 2008 a 2013 e em 2014, respetivamente. Dada a percentagem de casos em que o Ca125 se encontra abaixo do valor de referência e da baixa sensibilidade (50-62% para tumores em fase inicial) e especificidade (94-98.5%) é recomendada a utilização combinada com a ecografia transvaginal ou com outros marcadores, nomeadamente o HE4.⁸ As Guidelines do EGTM de 2016 recomendam o uso do marcador como indicador prognóstico da resposta ao tratamento⁸, e os 2 diagnósticos de cancro do ovário encontrados entre 2008 e 2013 que mantinham o valor de Ca125 elevado em 2014 poderão corresponder tanto a recorrências da patologia como a ausência de resposta ao tratamento; no entanto, essa avaliação não foi efetuada no presente estudo. Contudo, apesar de determinações do Ca125 poderem detetar recorrência do cancro do ovário ainda não há evidências que o rastreio reduza a mortalidade e que haja benefício na instituição da quimioterapia quando o valor do marcador se encontre

acima do valor de referência (vs. quando haja manifestações clínicas).¹¹ É de notar que as recomendações mais recentes advertem que o marcador Ca125 é dos mais importantes para cancro do ovário epitelial, excluindo os tumores de origem mucinosa.⁸

Valores aumentados de Ca125 são frequentemente observados em pacientes com insuficiência cardíaca e este marcador já foi reportado sendo útil como ferramenta complementar diagnóstica nesta patologia. No caso da insuficiência cardíaca congestiva, o aumento do Ca125 está correlacionado com a classe da mesma, variando a média do marcador entre 29 U/mL (NYHA I e II) até 53,4 U/mL (NYHA IV).^{31,32} No presente estudo, apesar da média do Ca125 nos 22 casos diagnosticados com insuficiência cardíaca estar acima do valor de referência, apenas em 7 (31%) destes é que o nível sérico do marcador era superior a 35 U/mL. Todavia, é de notar que não foram tidos em conta os diferentes graus da patologia e que graus de NYHA mais baixos estão associados a valores do marcador dentro do valor de referência considerado.

Foram encontrados 2 casos de derrame pleural no estudo, com média de 66,05 U/mL e um dos casos estava acima do valor de referência (116,4 U/mL), encontrando-se associado a patologia maligna. O Ca125 tem uma precisão baixa (40,5%) para diagnóstico diferencial entre derrames benignos e malignos³³, dado que a média costuma estar aumentada em ambas as situações³⁴. No presente estudo 1 dos casos teve um valor de Ca125 normal, mas a amostra foi demasiado pequena para ter valor estatístico.

Neste estudo é evidente a dificuldade de aplicação do Ca125 dado a enorme variedade de diagnósticos de patologias benignas associadas ao seu aumento, adicionalmente 1-5% das mulheres saudáveis apresentam valores anormais deste marcador. A causa etiológica deste aumento em mulheres sãs ainda é desconhecida, mas postula-se que possa estar relacionada com agressões a células mesoteliais. Quando as células mesoteliais da pleura, peritoneu, pericárdio e trompas de Falópio são anormalmente estimuladas, elas podem aumentar a produção de Ca125, o que leva ao seu aumento sérico.

Seção 1 - Limitações do estudo

São limitações deste estudo o fato de ser retrospectivo e a vasta população incluída, que representa uma grande diversidade racial/ étnica e que, juntamente com outros fatores, como o tabagismo e a obesidade, podem influenciar o nível do Ca125. A maioria das pacientes estudadas possuíam diversos diagnósticos clínicos sendo difícil determinar a qual estava associado o aumento do marcador. Em determinadas patologias, o Ca125 está associado ao estágio da doença, nomeadamente na endometriose, no cancro do ovário e na insuficiência cardíaca, e essa distinção não foi contemplada. Existem muito poucas evidências científicas relativas ao uso do marcador em determinadas doenças encontradas, particularmente a anemia, neoplasia benigna da suprarrenal, alterações benignas da pele, hemorroidas e enfarte agudo do miocárdio.

Capítulo 5 - Conclusão

A relação entre os níveis séricos de diversos marcadores tumorais e a presença de cancro tem sido objeto considerável de estudo nas últimas décadas. No presente estudo notou-se que o Ca125 tem uma baixa especificidade e está associado a uma grande variedade de condições diagnósticas, tanto benignas como malignas.

Um elevado número de análises do Ca125 é requerido por rotina na prática clínica, na sua grande maioria inapropriadamente. Este teste apesar de relativamente barato em comparação com outros meios complementares de diagnóstico, torna-se dispendioso quando não é adequadamente incorporado no processo de decisão terapêutica. Para além disso, a avaliação dos falsos positivos resulta numa adição de custos e na criação de ansiedade nos pacientes, muitas vezes com instituição de intervenções terapêuticas desnecessárias.

Reforçando o que já foi referido, o Ca125 apenas está incluído nas Guidelines que contemplam patologias ginecológicas, designadamente o cancro do ovário e massas pélvicas,^{8,11} não havendo ainda evidências científicas que permitam a utilização deste marcador em muitas das patologias encontradas. Mais estudos deverão ser realizados no sentido de perceber se o marcador poderá ser utilizado na monitorização de patologias benignas e quiçá o seu aumento esteja relacionado com o risco de desenvolver patologia tumoral. No futuro, o Ca125 poderá ser também um alvo terapêutico¹².

Perante esta racionalização deficiente na aplicabilidade do Ca125, deverá haver mais debate sobre a sua utilização, com a criação de Guidelines mais específicas, de forma a ajudar os médicos a desenvolver uma abordagem mais racional, menos dispendiosa e mais centrada no paciente.

Referências Bibliográficas

1. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med.* 2007;18(3):175-184.
2. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, et al. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers (Basel).* 2010;2(2):1312-1327.
3. M.J. D. Clinical uses of tumor markers: A critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001;38(3):225-262.
4. Schmidt C. CA-125: A biomarker put to the test. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1290-1291.
5. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician.* 2003;68(6):1075-1082.
6. Gentry-Maharaj A, Kalsi J, Menon U. Screening for gynaecological cancers. *Pelvic Cancer Surg Mod Break Futur Adv.* 2015;32:267-281.
7. Bischof P. What do we know about the origin of CA125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;49(1-2):93-98.
8. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, et al. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2016;26(1):43-51.
9. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2005;15(3):274-281.
10. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas.* 2010;67(1):46-53.
11. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):679-691.
12. Scholler N, Garvik B, Hayden-Ledbetter M, Kline T, Urban N. Development of a CA125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer Lett.* 2007;247(1-2):130-136.
13. Ntaios G, Hatzitolios A, Chatzinikolaou A, et al. An audit of tumour marker utilization in Greece. *Eur J Intern Med.* 2008;1:10-13.
14. Arioli D, Pipino M, Boldrini E, et al. Tumour markers in internal medicine : a low-cost test or an unnecessary expense? A retrospective study based on appropriateness. *Intern Emerg Med.* 2007;2:88-94.
15. Petignat P, Joris F, Obrist R. How CA125 is used in routine clinical practice. *Eur J Cancer.* 2000;36:1933-1937.
16. Huang C, Jiang J, Chang S, Lin J, Yang S. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:47.


17. Yang X, Chen C, Wang F, Peng C, Li Y. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen19-9 and Carbohydrate Antigen 125 as Prognostic Factors for Recurrence-free Survival in Colorectal Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011;12:1251-1256.
18. Thomas DS, Fourkala E, Apostolidou S, et al. Evaluation of serum CEA , CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer*. 2015;113(2):268-274.
19. Yang A, Liu J, Lei H, Zhang Q, Zhao L, Yang G. Clínica Chimica Acta CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. *Clin Chim Acta*. 2014;437:183-186.
20. Access O. Preoperative serum tumor marker levels in Gastric Cancer. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):4-8.
21. Berger Y, Nevler A, Lahat E, Zmora O, Gutman M, Shabtai M. Elevations of serum CA-125 predict severity of acute appendicitis in males. *ANZ J Surg*. 2016;86:260-263.
22. Ho A, Hot S, Genc NUR, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA125 in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Pancreatic Diseases With or Without Jaundice. *J Surg Oncol*. 2007;95:142-147.
23. Manuscript A. Abnormal CA-125 Levels in Menopausal Women without Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;135(1):34-37.
24. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1630-1639.
25. Nakagawa, Naohisa, H. Koda NN, et al. Reactivity of CA19-9 and CA125 in Histological Subtypes of Epithelial Ovarian Tumors and Ovarian Endometriosis. *Acta Med Okayama*. 2015;69(4):227-235.
26. Felipe M, Sá S De, César J, et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(4):223-227.
27. Szubert M, Suzin J, Wierzbowski T, Kowalczyk-amico K. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results. *Arch Med Sci*. 2012;8(3):504-508.
28. Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, Kiyomizu M, Teramoto M. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1999-2003.
29. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta*. 2004;340:41-56.
30. Wang G, Qin Y, Zhang J, Zhao J, Liang Y, Zhang Z. Nipple Discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a New Biomarker Panel for Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;2:9546-9565.
31. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, et al. The significance of CA125 levels in

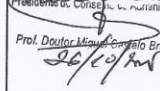
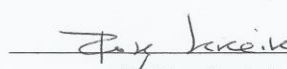

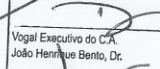
- patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:199-203.
32. Attica W, Hospital G, Unit P. Clinical and Prognostic Value of Elevated CA125 Levels in Patients with Congestive Heart Failure. *Hell J Cardiol.* 2006;47:269-274.
33. Value D, Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, Shlomi D, Kramer R. Lung Cancer. *TheOncologist.* 2005;10:501-507.
34. Comlekci A, Kuralay F, Tokgoz Z. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta.* 2000;300:43-55.

Anexos

Anexo 1 Autorização da Comissão de Ética do CHCB, EPE para realização do estudo

Recebido em
23/10/2015
EJ-

 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Parecer:	Despacho: Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco 
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 80/2015 - "Marcador tumoral CA-125 na prática clínica".	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Gabinete de Investigação e Inovação	N.º 90/GII Data 14/10/2015
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Dora Catarina Dias Gomes, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Marcador tumoral CA-125 na prática clínica", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, no serviço de Ginecologia e Obstetrícia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 65/2015, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p style="text-align: center;">  (Dr.ª Rosa Saraiva) </p> <p>RS/MA</p> <p style="text-align: right;"> ENVIADO AO Gab. Invest. e Inovação 29 OUT. 2015 </p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em: 23/10/2015 Deslocação:  Presidente do C.A. / Director Clínico Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Vogal Executivo do C.A. Dr. Vasco Teixeira Lino Vogal Executivo do C.A. João Henrique Bento, Dr. Enfermeira Directora Enf.ª Arminda Pinto  </div>	

Pág. 1 / 1